

Der Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den
Wasser- und Elektrolyttransport im Jejunum der
Ratte

- In vivo- Perfusionsstudien an einem Dünndarmseg-
ment mit Zucker-Elektrolytlösungen -

Karl Radun

Mainz 1979

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den
Wasser- und Elektrolyttransport im Jejunum der
Ratte

- In vivo- Perfusionsstudien an einem Dünndarmseg-
ment mit Zucker-Elektrolytlösungen -



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Karl Radun
aus Annweiler am Trifels

Mainz 1979

Dekan : Prof. Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Ewe

2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Wanitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.1979



Diese Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung
der Deutschen Forschungsgemeinschaft erstellt.

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

1. Mechanismen der Glukose-stimulierten Natriumabsorption
2. Die Fruktose-stimulierte Natriumabsorption
3. Transportsystem für Glukose aus Disacchariden
4. Ziel der Untersuchungen

B. MATERIAL UND METHODE

1. Übersicht
2. Versuchstiere
3. Versuchslösungen
4. Spezielle Untersuchungsmethoden und Messungen
5. Versuchsanordnung und Ablauf
 - 5.1 Operation und Kanülierung des Jejunalsegments
 - 5.2 Perfusion
6. Auswertung und Berechnung
 - 6.1 Berechnung der wasser- und Elektrolytverschiebungen
 - 6.2 Berechnung der Zuckerabsorption
7. Statistische Auswertung

C. ERGEBNISSE

1. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Wasser-Nettotransport im Jejunum der Ratte
 - 1.1 Einfluß von Glukose
 - 1.2 Einfluß von Fruktose
 - 1.3 Einfluß von Maltose
 - 1.4 Einfluß von Saccharose
 - 1.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Wasserabsorption
 - 1.5.1 Glukose versus Fruktose
 - 1.5.2 Glukose versus Saccharose
 - 1.5.3 Glukose versus Maltose
 - 1.5.4 Maltose versus Saccharose
 - 1.6 Einfluß ansteigender luminaler Zuckerkonzentrationen auf die Wasser-Nettotransportrate
 - 1.6.1 Glukose
 - 1.6.2 Fruktose
 - 1.6.3 Maltose, Saccharose
2. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Natrium-Nettotransport im Jejunum der Ratte
 - 2.1 Einfluß von Glukose
 - 2.2 Einfluß von Fruktose
 - 2.3 Einfluß von Maltose
 - 2.4 Einfluß von Saccharose

2.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Natriumabsorption

2.5.1 Glukose versus Fruktose

2.5.2 Glukose versus Saccharose

2.5.3 Maltose versus Saccharose

2.6 Einfluß ansteigender luminaler Zuckerkonzentrationen auf die Natrium-Nettotransportrate

2.6.1 Glukose

2.6.2 Fruktose

2.6.3 Maltose, Saccharose

3. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Kalium-Nettotransport im Jejunum der Ratte

3.1 Einfluß von Glukose

3.2 Einfluß von Fruktose

3.3 Einfluß von Maltose

3.4 Einfluß von Saccharose

3.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Kaliumabsorption

3.5.1 Fruktose versus Glukose

3.5.2 Fruktose versus Maltose

3.5.3 Saccharose versus Glukose

D. DISKUSSION

1. Der Einfluß der Mono- und Disaccharide auf die intestinale Natrium- und Wasserabsorption im Jejunum der Ratte - Rangfolge der Zucker
2. Der Einfluß der Mono- und Disaccharide auf den Kaliumtransport im Jejunum der Ratte
3. Mechanismen der intestinalen Absorption: aktiver Transport - solvent drag
4. Bedeutung der "unstirred water layer" und anderer Parameter für Absorptionsvorgänge - Methodische Diskussion
5. Physiologische Bedeutung der Untersuchungen

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. ANHANG

Zusammenstellung der Einzelergebnisse der Testreihen I - III

G. LITERATURVERZEICHNIS

DANKSAGUNG, LEBENSLAUF

A. EINLEITUNG

Auf die enge Beziehung zwischen intestinaler Natrium- und Zuckerabsorption haben in den letzten 20 Jahren viele Autoren hingewiesen (1,36,41,43, 45). Mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen und an verschiedenen Spezies konnten sie in zahlreichen in vitro (1,41)- und in vivo (19,27,45)-Studien zeigen, daß die Gegenwart von Glukose im Darmlumen die intestinale Absorption von Natrium und Wasser zu steigern vermag.

1. Mechanismen der Glukose-stimulierten Natriumabsorption

Die Nettobewegung von Natrium durch die Darmschleimhaut resultiert aus der Differenz zwischen zwei entgegengerichteten unidirektionalen Fluxen. Es existieren nach heutiger Vorstellung zwei Wege, auf denen Natriumionen vom Darmlumen zum Blut und vom Blut zum Lumen gelangen (26,43): 1. ein transepithelialer, interzellulärer Weg, dem anatomisch die "tight junctions" entsprechen und 2. ein transzellulärer Weg über den Bürstensaum in die Epithelzelle, von wo die Natriumionen über die sogenannte Natriumpumpe in den lateralen Interzellulärraum befördert werden.

Beim transzellulären Weg der Natriumionen verläuft der Nettoeintritt von Natrium durch den Bürstensaum entlang eines elektrochemischen Gradienten ohne Energieverbrauch. Das rührt daher, daß einerseits

das Zellinnere mit durchschnittlich 36 mV negativ gegenüber der mukosawärts gelegenen Lösung geladen ist, andererseits die intrazelluläre Natriumkonzentration mit 40 - 50 mmol/l beträchtlich geringer als im umgebenden Medium ist (43). So werden Diffusionskräfte wirksam, die das Natriumion in das Zellinnere treiben. Dieser Influx scheint jedoch nicht allein auf einer einfachen Diffusion zu beruhen. Vielmehr sprechen Anzeichen dafür, daß der Natriumeintritt in die Zelle in einen Carriermechanismus involviert ist, bei dem der Natriumtransport unabdingbar mit dem aktiven Zuckertransport verknüpft ist (CRANE'sches Modell der Na^+ -Gradienten-Hypothese (7,8)). So kommt es in Gegenwart eines aktiv transportierten Zuckers oder anderer Substanzen, wie z.B. Aminosäuren, zu einem erhöhten Natriuminflux (27,41,42,45). Nach Eintritt in die Zelle werden die Natriumionen aktiv aus der Zelle in den lateralen Interzellulärraum ausgestoßen. Dieser Vorgang erfordert metabolische Energie und kann z.B. durch Ouabain (= Strophantin G) gehemmt werden, sofern dieses an der Außenseite der lateralen Zellmembran einwirkt (40).

Neben diesen aktiven sind auch passive Transportprozesse beim Transfer von Wasser und Elektrolyten beteiligt. Der im Duodenum und Jejunum quantitativ wesentliche Teil der Natriumabsorption erfolgt über den Mechanismus des "solvent drag" (20). Dieses Phänomen, das man hauptsächlich von in vivo-Experimenten hergeleitet hat (19), ist abhängig von einer serosawärts gerichteten Wasserbewegung. Dieser Wassertransport durch die Darmwand geht sehr schnell vonstatten und ist Folge eines osmotischen

Druckgradienten oder eines aktiven Transports gelöster Substanzen (18). Wasser strömt aus der Zelle in den lateralen Interzellulärraum, der als hyperosmolarer Raum wirkt. Das Wasser reißt bei seinem Durchfluß durch die Poren der lateralen Zellwand kleine Moleküle mit, vorausgesetzt, die Moleküle besitzen die geeignete Größe, um die Poren passieren zu können. Von dort gelangen die Moleküle durch die Basalmembran und die Kapillarwand ins Blut.

2. Die Fruktose-stimulierte Natriumabsorption

Die durch Fruktose stimulierte Natriumabsorption erfolgt passiv und ist nur vom solvent drag abhängig (20).

Über den Mechanismus der intestinalen Fruktoseabsorption besteht keine einheitliche Vorstellung (4). Neben rein passiven Mechanismen (20) werden von einigen Autoren aktive oder zumindest carrier-vermittelte Aufnahmemechanismen diskutiert (4,24, 25,47). Fruktose wird in einer Rate absorbiert, die zwischen derjenigen der aktiv und schnell absorbier-ten Zucker, wie z.B. Glukose und Galaktose, und der langsam absorbierten Zucker, z.B. Pentosen, liegt. Man nimmt deshalb einen Carriermechanismus an, bei dem Fruktose quasi durch eine "erleichterte Diffusion" (= facilitated diffusion) absorbiert wird (47). Darunter versteht man, daß der Carrier zwar den Transport bestimmter wasserlöslicher Substanzen entlang eines Konzentrationsgefälles durch

die Membran erleichtert, ihn aber nicht ausführt. Die treibende Kraft bleibt dabei die Konzentrationsdifferenz zwischen den beiden Seiten der Membran. Dieser Transport zeigt gemäß dem FICK'schen Gesetz die Kinetik des Diffusionstyp, solange die Carrierseiten nicht gesättigt sind (11).

Fruktose stimuliert nicht den aktiven Natriumtransport, und der Fruktose-Carrier ist nicht mit der aktiven Natriumabsorption verknüpft. Hieraus ergibt sich, daß man die Differenz der Absorptionsraten von Natrium bei Glukose und Fruktose als Maß der aktiven Komponente der Glukose-stimulierten Natriumabsorption ansehen kann, sofern Glukose und Fruktose in der Mukosazelle osmotisch gleich wirksam sind (20). Dieser so definierte aktive Anteil des Natriumtransports verliefte dann über den bereits erwähnten Carriermechanismus.

Zur weiteren Untersuchung der solvent drag- Wirkung am Jejunum bietet sich neben Natrium das Kaliumion an, weil sein Transport als elektrisch geladenes Teilchen durch die intestinale Membran des oberen Dünndarms wahrscheinlich ein passiver Prozeß ist (23,46). Dafür spricht, daß im Dünndarm eine lineare Beziehung zwischen Netto-Absorptionsrate von Kalium und luminaler Kaliumkonzentration besteht (12).

3. Transportsystem für Glukose aus Disacchariden

1961 konnten MILLER und CRANE (33) zeigen, daß Glukose aus Saccharose in Gegenwart von Glukoseoxidase

im Hamsterdünndarm effektiver absorbiert wurde als Glukose aus Glukose-1-Phosphat. CRANE führte später den Begriff des "kinetic advantage" ein (9). Die Absorption von Glukose aus Disacchariden führt zu größeren Absorptionsraten als die Absorption von Glukose z.B. aus äquimolaren Monosaccharidlösungen. Das läßt sich einerseits damit begründen, daß Disaccharidasen und Transport-Carrier für aktiv transportierte Zucker in enger Nachbarschaft an der Bürstensaummembran liegen, so daß die hydrolytischen Spaltprodukte (Glukose) direkt vom Transportsystem übernommen werden können (= "kinetic advantage")(5,9,10,33).

Andererseits ist als Erklärung für die sehr ergiebige Absorption von Glukose aus Disacchariden die Existenz eines zusätzlichen Transportsystems anzusehen, das in enger Beziehung zur Bürstensaum-Disaccharidaseaktivität steht und sich von dem bekannten Na^+ -abhängigen Carriersystem für aktiv transportierte Zucker unterscheidet (3, 10,31,34). Es konnte gezeigt werden, daß Glukose trotz vollständiger Absättigung des Na^+ -abhängigen Transportsystems zusätzlich aufgenommen wurde, wenn sie in Form von Disacchariden an der Lumenseite der Bürstensaummembran angeboten wurde. Diese zusätzliche Glukoseabsorption aus Disacchariden erfolgte im Gegensatz zum Transport von freien Monosacchariden weitgehend unabhängig von der Anwesenheit von Na^+ -Ionen (3).

4. Ziel der Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit vergleicht in einer in-vivo- Perfusionsstudie die Absorptionsraten von Natrium, Kalium und Wasser unter dem Einfluß von 2 Mono- (Glukose, Fruktose) und 2 Disacchariden (Maltose, Saccharose). Dabei soll die Wirkung der aktiv transportierten Glukose, der auf dem Wege der "facilitated diffusion" aufgenommenen Fruktose, sowie der Disaccharide Maltose und Saccharose auf die intestinale Natrium- und Wasserabsorption, sowie den Kaliumtransport untersucht und quantitativ bewertet werden. Bei den Disacchariden stehen Überlegungen im Vordergrund, welche Funktion das oben erwähnte zusätzliche Transportsystem für Glukose aus Disacchariden unter in vivo- Bedingungen erfüllt und inwieweit es bei der Absorption von Wasser und Elektrolyten mitwirkt.

Schließlich soll zu Fragen der an der intestinalen Natriumabsorption beteiligten Mechanismen, aktiver Transport und solvent drag, Stellung genommen werden und der Bezug zur klinischen Bedeutung dieses Themas hergestellt werden.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Übersicht

Die Versuche wurden in vivo an nicht narkotisierten Ratten im Immobilisationskäfig ausgeführt. Perfundiert wurde ein 20 cm langes Jejunalsegment. Meßgrößen waren die Natrium- und Kaliumkonzentrationen der Zucker-Elektrolytlösungen vor und nach der Perfusion, sowie die Konzentrationen der einzelnen Zucker initial und nach Verlassen des Darmsegments. Volumenverschiebungen wurden mittels eines radioaktiven Markers berechnet.

Die Versuchstiere wurden drei Testreihen (abgekürzt: TR) zugeordnet, in denen ansteigende Zuckerkonzentrationen getestet wurden. Testreihe I setzte sich aus 9 Tieren zusammen, TR II aus 8 und TR III aus 10 Tieren.

Die Methodik der Perfusion am wachen, lebenden Tier wurde gewählt, um den physiologischen Gegebenheiten soweit wie möglich zu entsprechen.

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten ca. 200 - 220 g schwere, weibliche Ratten eines konventionellen Wistar-Stammes. Die Tiere wurden durch 24-stündige Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser nüchtern gehalten. Die Auswahl der Versuchstiere erfolgte zufällig.

3. Versuchslösungen

Der Einfluß der Zucker auf die Absorptionsvorgänge wurde an zwei Monosacchariden, Glukose und Fruktose, und zwei Disacchariden, Maltose und Saccharose, untersucht. Die Zucker wurden einzeln einer Basiselektrolytlösung zugesetzt, deren Elektrolytverteilung annähernd der im Plasma entsprach (Tab. 1). Als Kontrolllösung diente die Basiselektrolytlösung mit einem Zusatz von 60 mmol/l Mannit. Sie wird im folgenden mit BEL abgekürzt. Die Osmolalitäten der Perfusionslösungen betrugen 300 mosm/l und waren damit plasmaisoton. Tabelle 2 zeigt die Zusammenstellung der verschiedenen Perfusionslösungen.

Die Disaccharidkonzentration in den drei Testreihen entsprach stets der Hälfte der jeweils getesteten Monosaccharidkonzentration. Dabei wurde von der Vorstellung ausgegangen, daß Oligo- und Disaccharide von Oligosaccharidasen, die im Bürstensaum der absorbierenden Zelle vorliegen, schneller hydrolysiert werden, als die Monosaccharide absorbiert werden können (14,26). Im Sinne des solvent drag- Mechanismus müßte eine 1-molare Disaccharidlösung in der Mukosazelle als 2-molare Monosaccharidlösung osmotisch wirksam werden.

Die Perfusionslösungen wurden durch Titration mit 1 n HCl bzw. 1 n NaOH auf den pH- Wert 7,4 eingestellt.

Tabelle 1: Basiselektrolytlösung = BEL

		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
	g/l	(mmol/l)	(mmol/l)	(mmol/l)	(mmol/l)
NaCl	5,289	90,5		90,5	
NaHCO ₃	2,099	25			25
KCl	0,3355		4,5	4,5	

Gesamtionenzahl: 115,5 + 4,5 + 95 + 25 = 240
entsprechend einer Osmolalität von 240 mosmol/l.

Dazu 60 mmol/l Mannit.

Tabelle 2: Perfusionslösungen

- Basiselektrolytlösung = BEL, wie angegeben in Tab. 1
+ 60 mmol/l Mannit
- Glukose 1000 ml Basiselektrolytlösung (ohne Manni-
 TR I (n = 9) + 11,2 mmol Glukose + 48,8 mmol Mannit
 TR II (n = 8) + 35 mmol Glukose + 25 mmol Mannit
 TR III (n = 10) + 60 mmol Glukose
- Fruktose 1000 ml BEL (ohne Mannit)
 TR I + 11,2 mmol Fruktose + 48,8 mmol Mannit
 TR II + 35 mmol Fruktose + 25 mmol Mannit
 TR III + 60 mmol Fruktose
- Maltose 1000 ml BEL (ohne Mannit)
 TR I + 5,6 mmol Maltose + 54,4 mmol Mannit
 TR II + 17,5 mmol Maltose + 42,5 mmol Mannit
 TR III + 30 mmol Maltose + 30 mmol Mannit
- Saccharose 1000 ml BEL (ohne Mannit)
 TR I + 5,6 mmol Saccharose + 54,4 mmol Mannit
 TR II + 17,5 mmol Saccharose + 42,5 mmol Mannit
 TR III + 30 mmol Saccharose + 30 mmol Mannit

4. Spezielle Untersuchungsmethoden und Messungen

Natrium und Kalium wurden im Eppendorf-Flammenphotometer, Fa. Netheler & Heinz GmbH, Hamburg, gemessen.

Glukose wurde enzymatisch nach der GOD-Perid^(R)-Methode, Fa. Boehringer, Mannheim, bestimmt. Für die Fruktosebestimmung wurde ein analytisch chemisches Verfahren verwendet, bei dem die Extinktion einer Farbreaktion nach Zugabe von modifiziertem Anthron-Reagenz gemessen wurde und die vorhandene Konzentration mittels einer Eichgeraden bestimmt wurde (35). Maltose bzw. Saccharose wurden mit α -Glucosidase bzw. β -Fruktosidase enzymatisch gespalten und die Glukose im Überstand nach der o.a. Methode bestimmt.

Die pH-Werte wurden mit einem Präzisions-pH-Meter, Typ pH 34, Fa. Knick, Berlin, kontrolliert; die Bestimmung der Osmolalitäten wurde kryoskopisch im elektronischen Halbmikroosmometer, Wissenschaftlicher Gerätebau Dr. Knauer, Berlin, vorgenommen.

Volumenverschiebungen wurden mittels eines radioaktiven Markers, ^{14}C -Polyäthylenglykol (=PEG), berechnet. Die β -Strahleraktivität des ^{14}C -PEG wurde nach Zugabe der Szintillatorflüssigkeit Instagel^(R), Fa. Packard Instruments, Frankfurt/M., im Liquid Scintillation Spectrometer Packard Tri-Carb, Modell 2450, gemessen. Die Quenchkorrektur (37) erfolgte durch interne Standardisierung.

5. Versuchsanordnung und Ablauf

5.1 Operation und Kanülierung des Jejunalsegments

In Äthernarkose wurde mit einem medianen Längsschnitt die Bauchhöhle eröffnet. Unmittelbar distal des TREITZ'schen Ligamentes wurde der Darm eingeschnitten und ein Polyäthylenschlauch (Perfusor Infusionsleitung, Fa. Braun, Melsungen, Anschlußstück abgeschnitten, ϕ ca 2,5 mm) eingeführt und fixiert. 20 cm distal davon wurde ein weiterer Polyäthylenschlauch (ϕ ca 3 mm) zur Ableitung eingebunden. Beide Schläuche wurden nach außen geleitet, die Bauchmuskulatur mit Einzelnähten verschlossen, das Fell geklammert. Nach einer vorsichtig durchgeführten Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Prüfung der Durchgängigkeit und Entfernung evtl. noch vorhandener Verunreinigungen wurden die Ratten in einen Immobilisationskäfig gesetzt.

Bis zum vollständigen Erwachen des Tieres aus der Narkose wurde der Darm mit der jeweiligen Perfusionslösung äquilibriert. Die ersten 30 Minuten des Perfusats wurden verworfen, danach schloß sich die erste Sammelperiode von 30 Minuten an. Während des ganzen Experimentes waren die Tiere wach und erhielten keinerlei Medikamente. Der Versuchsablauf dauerte ca 5 Stunden. Abb. 1 zeigt die Versuchsanordnung.

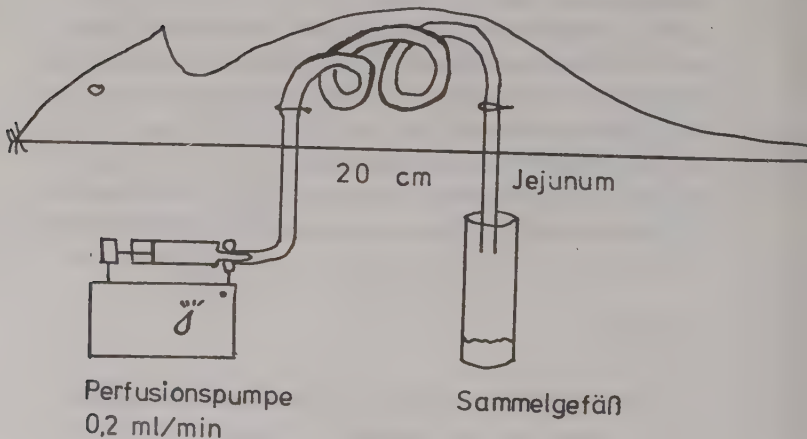
5.2 Perfusion

Mit einer Perfusionspumpe, Fa. Braun, Melsungen, wurden über den zuführenden Schlauch 0,2 ml Test-

lösung pro Minute durch das Darmsegment perfundiert. Die Perfusionsrate sollte so niedrig wie möglich liegen, um den Darm nicht unphysiologisch zu belasten. Bei einer Perfusionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/min ist die Konzentrationsdifferenz der Zucker zwischen Anfang und Ende des perfundierten Segments noch ausreichend groß, um analytisch erfaßt zu werden. Diese Versuchsbedingung entspricht jedoch noch keiner maximalen Absorption.

Das aus dem Darm abfließende Perfusat wurde über den ableitenden Katheter gesammelt. Die Sammelperiode dauerte 30 Minuten, der Sammelperiode ging eine genau so lange Äquilibrationsperfusion voraus. Die Reihenfolge der fünf Perfusionslösungen wurde bei jedem Tier nach einer Zufallsverteilung vorgenommen.

Abbildung 1: Perfusion des Jejunums an der Ratte
(nach EWE, 1972)



6. Auswertung und Berechnung

6.1 Berechnung der Wasser- und Elektrolytverschiebungen

Die Netto-Wasser- und Elektrolytverschiebungen wurden nach Standardformeln errechnet.

Die Berechnung der pro Zeiteinheit absorbierten Substratmenge kann nur dann erfolgen, wenn die bei allen Absorptionsvorgängen stattfindende Wasserverschiebung berücksichtigt wird. Volumenverschiebungen wurden mittels des praktisch nicht absorbierbaren Polyäthylenglykol berechnet. 1000 ml Perfusionslösung enthielten 5 g PEG 4000 (Serva Feinbiochemica, Heidelberg) und 0,005 g ^{14}C -PEG (0,25 $\mu\text{Ci}/5425 \text{ mg}$, New England Nuclear, Boston, Mass.). PEG ist von den bekannten Markersubstanzen für Flüssigkeiten am geeignetsten: es wird nicht absorbiert, nicht metabolisiert und beeinflußt nicht die Darmmotilität (17,44,49).

Bei einer radioaktiven Markersubstanz steigt im Perfusat die Radioaktivität, gemessen als Counts pro Minute, proportional zur Menge des absorbierten Wassers an. Das Verhältnis von Radioaktivität in der Ausgangslösung zu Radioaktivität im gesammelten Perfusat stellt demzufolge ein Maß für die Wasserverschiebung dar und ergibt den Korrekturfaktor für die Berechnung der Netto-Absorption. Die Berechnungen wurden nach folgenden Formeln durchgeführt (16):

1. Nettotransport von H_2O in

$$\text{ml/min} = f \cdot \left(1 - \frac{\text{PEGa}}{\text{PEGp}}\right) \quad \text{Formel 6.1,}$$

wobei f = die Perfusionsrate 0,2 ml/min,

PEGa = Radioaktivität des PEG in der Ausgangslösung,

PEGp = Radioaktivität des PEG im gesammelten Perfusat bedeutet.

2. Für die Nettoabsorption einer Substanz A pro Zeiteinheit und Durchflußmenge gilt:

$$R_A = f \cdot (C_a - C_p \frac{PEGa}{PEGp}) \quad \text{Formel 6.2,}$$

wobei C_a = Substratkonzentration der Ausgangslösung und
 C_p = Substratkonzentration im gesammelten Perfusionat
bedeutet.

Positive Vorzeichen entsprechen einer Nettoabsorption, negative einer Nettosekretion.

6.2 Berechnung der Zuckerabsorption

Die aus den Eichgeraden ermittelten Zuckerkonzentrationen wurden entsprechend in Formel 6.2 eingesetzt und somit die Nettoaufnahme in einer bestimmten Zeiteinheit berechnet.

7. Statistische Auswertung

Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erhalten und den Einfluß der biologischen Streuung auszuschalten, wurden die 5 Perfusionslösungen jeweils am selben Tier getestet. Als statistisches Testverfahren diente der FRIEDMAN-Test mit Doppeltklassifikation (48). Er entspricht als parameterfreies Verfahren einer zweifachen Varianzanalyse mit Rangzahlen und prüft bei n Versuchstieren, ob k Behandlungsmethoden unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 3 - 11 dargestellt.

Für die drei ansteigenden Zuckerkonzentrationen wurden drei Testreihen gebildet. Die Testreihen, die

ihrerseits unterschiedliche Fallzahlen hatten, wurden als unverbundene Stichproben mit dem WILCOXON-Test (U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY) auf signifikante Unterschiede geprüft. Die Ergebnisse finden sich in den Abbildungen 2 - 7. Für die graphische Darstellung wurde, da eine Normalverteilung nicht überprüfbar war, die Angabe des Median (Z), sowie der Minimal- und Maximalwerte der jeweiligen Testreihe gewählt. Im Anhang F. sind die Einzelergebnisse aller Messungen mit Angabe des jeweiligen Median zusammengestellt. Eine Übersicht über die verschiedenen Testverfahren findet sich bei SACHS (38).

C. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in drei Abschnitte gegliedert, die sich mit dem Einfluß der Mono- und Disaccharide auf den Wasser-, den Natrium- und den Kalium-Nettotransport im Jejunum der Ratte befassen. Jeder Abschnitt ist noch einmal in 5 bzw. 6 Punkte unterteilt, wobei unter den Punkten 1 - 4 die Absorptionsraten aus den 4 Saccharidlösungen mit denen der Basiselektrolytlösung (BEL), die Ausgangs- und Bezugspunkt sind, verglichen werden. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse werden im allgemeinen die mittleren Absorptionsraten (= Mediane) der jeweiligen Testreihe, bzw. ihre Relativwerte herangezogen. Dabei entsprechen die Werte aus der BEL 100 Prozent. In Punkt 5 wird versucht, durch den direkten Vergleich der Zucker untereinander quantitativ unterschiedliche Wirkungen der einzelnen Zucker herauszustellen. Punkt 6 befaßt sich mit der Wirkung der ansteigenden luminalen Zuckerkonzentrationen auf die Größe der Netto-Transportrate.

1. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Wasser-Nettotransport im Jejunum der Ratte

1.1 Einfluß von Glukose

In Anwesenheit von Glukose kommt es in allen drei Testreihen (TR) zu einer Zunahme der Wasserabsorption. Während in TR I die mittlere prozentuale Zu-

nahme, bezogen auf die Mediane, 38 % beträgt, was einer Erhöhung der Wasser-Netto-Transportrate von 8 auf 11 $\mu\text{l}/\text{min}$ entspricht, sind es in TR II 130 % und in TR III 250 %. Die Unterschiede in den TR II und III sind mit $p < 0,01$ statistisch gesichert (Tabelle 4 und 5).

1.2 Einfluß von Fruktose

Auch Fruktose führt in allen drei Testreihen zu einer Zunahme der Wasserabsorption. Die Unterschiede sind geringer als bei Glukose, werden aber mit steigender Zuckerkonzentration deutlicher. In TR III ist die Absorptionsrate um fast 70 % gegenüber der BEL erhöht.

Die Unterschiede zwischen der BEL und der Fruktose lassen sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht sichern (Tabellen 3 - 5).

1.3 Einfluß von Maltose

Maltose führt zu einer signifikant gesteigerten Wasserabsorption. Dies betrifft die Konzentrationen 17,5 und 30 mmol/l. In TR I beträgt die mittlere prozentuale Zunahme wie bei Glukose rund 37 %. In TR II werden unter dem Einfluß von Maltose ca. 120 % ($p < 0,01$, Tab.4), in TR III rund 100 % ($p < 0,05$, Tab.5) mehr Wasser als aus der Kontrollösung absorbiert.

1.4 Einfluß von Saccharose

Der stimulierende Effekt der Saccharose auf die Wasserabsorption ist geringer als der der Maltose.

Zuwachsraten werden in gleicher Größenordnung wie bei der Fruktose erzielt. Die mittlere Absorptionsrate von 9 gegenüber 8 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei der BEL ist die niedrigste von allen Saccharidlösungen. In Testreihe II kommt es zu einer Zunahme der Wasserabsorption von 66 %, in TR III von fast 70 %.

Ein Blick in die Tabellen 3 - 5 zeigt, daß die Differenzen aus den Rangsummen bei Fruktose und Saccharose deutlich niedriger als bei Glukose oder Maltose sind. Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % lassen sich nicht sichern.

1.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Wasserabsorption

1.5.1 Glukose versus Fruktose

Hier finden sich die deutlichsten Unterschiede. Mit Ausnahme der niedrigsten Konzentration wird der Wassertransport durch Glukose erheblich mehr gesteigert als durch Fruktose. In TR II ist die mittlere Wasserabsorption bei Glukose um 50 % höher als bei Fruktose, in TR III um rund 100 %. Beide Unterschiede sind mit $p < 0,05$ signifikant (Tab.4 und 5).

1.5.2 Glukose versus Saccharose

Die intestinale Wasserabsorption wird durch Glukose mehr gesteigert als durch Saccharose. In TR III ist die mittlere Absorptionsrate bei Glukose mit 28,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ mehr als doppelt so groß wie bei Saccharose ($p < 0,05$, Tab.5).

1.5.3 Glukose versus Maltose

Maltose stimuliert die intestinale Wasserabsorption in annähernd gleichem Maße wie Glukose. Während die mittleren Absorptionsraten in den TR II und III mit 11 bzw. 21 $\mu\text{l}/\text{min}$ identisch sind, liegen sie in TR III mit 28,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei Glukose und 16 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei Maltose deutlich auseinander. Dieser Unterschied liegt nur knapp außerhalb des statistischen Vertrauensbereich von 95 % (Tab.5).

1.5.4 Maltose versus Saccharose

Hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Wassertransport bestehen zwischen beiden Disacchariden geringe quantitative Unterschiede, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch nicht gesichert werden können. Unter dem Einfluß von Maltose wird insgesamt mehr Wasser absorbiert als bei Saccharose. In TR II ist dieser Unterschied am größten, wo bei Maltose 21, bei Saccharose 15 $\mu\text{l}/\text{min}$ absorbiert werden (Abb.3).

1.6 Einfluß ansteigender luminaler Zuckerkonzentrationen auf die Wasser-Nettotransportrate

1.6.1 Glukose

Mit steigenden Glukosekonzentrationen wird auch die intestinale Wasserabsorption größer. Die mittlere Absorptionsrate in TR I beträgt 11 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Sie steigt in TR II auf 21,5 und erreicht in der höchsten Glukosekonzentration (60 mmol/l) in TR III 28,5 μ l/min (Abb.2). Im U-Test ergeben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten: TR I vs II: $p < 0,001$; TR II vs III: $p < 0,05$. (vs Abkürzung für versus)

1.6.2 Fruktose

Auch hier führt der Anstieg der Fruktosekonzentration in den drei Testreihen zu einer Steigerung der Wasserabsorptionsraten, die jedoch dichter als bei Glukose zusammenliegen (Abb.2). Statistisch gesicherte Unterschiede ergeben sich zwischen den TR I und II ($p < 0,025$), sowie zwischen I und III ($p < 0,05$, Abb.2).

1.6.3 Maltose, Saccharose

Sowohl bei Maltose als auch bei Saccharose wird in den TR II und II mehr Wasser als in TR I absorbiert. Die Steigerung der Disaccharidkonzentration von 17,5 auf 30 mmol/l zieht keine weitere Zunahme der Wasserabsorption nach sich. Es kommt im Gegenteil zu einer geringen Abnahme der Absorption, wie man an den mittleren Absorptionsraten sehen kann. In TR I werden durchschnittlich 11 (9) μ l Wasser absorbiert, in TR II 21 (15) μ l/min, in TR III 16 (13,5) μ l/min (Werte für Saccharose in Klammern).

Die statistische Auswertung kann aus Abbildung 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Wasserabsorption in TR I (n = 9)

		Sacch. 24,5	Frukt. 29,5	Malt. 31	Gluk. 33
BEL	17	7,5	12,5	14	16
Sacch.	24,5		5	6,5	8,5
Frukt.	29,5			1,5	3,5
Malt.	31				2

Tabelle 4: Wasserabsorption in TR II (n = 8)

		Frukt. 18	Sacch. 25	Malt. 32	Gluk. 36
BEL	9	9	16	23* *	27* *
Frukt.	18		7	14	18 *
Sacch.	25			7	11
Malt.	32				4

Tabelle 5: Wasserabsorption in TR III (n = 10)

		Frukt. 28	Sacch. 28	Malt. 32	Gluk. 49
BEL	11	17	17	21*	38* *
Frukt.	28		-	4	21*
Sacch.	28			4	21*
Malt.	32				17

Tabellen 3 - 5: Rangsummen und Differenzen für die Wasserabsorptionsraten aus den Perfusionslösungen in den TR I - III. Das Überschreiten der kritischen Differenzen ist gekennzeichnet: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Die kritischen Differenzen betragen für $k = 5$ bei

$n = 8$ 17,3 20,6
 $n = 9$ — 18,3 21,8
 $n = 10$ 19,3 23,0 für
 $p \leq$ 0,05 0,01.

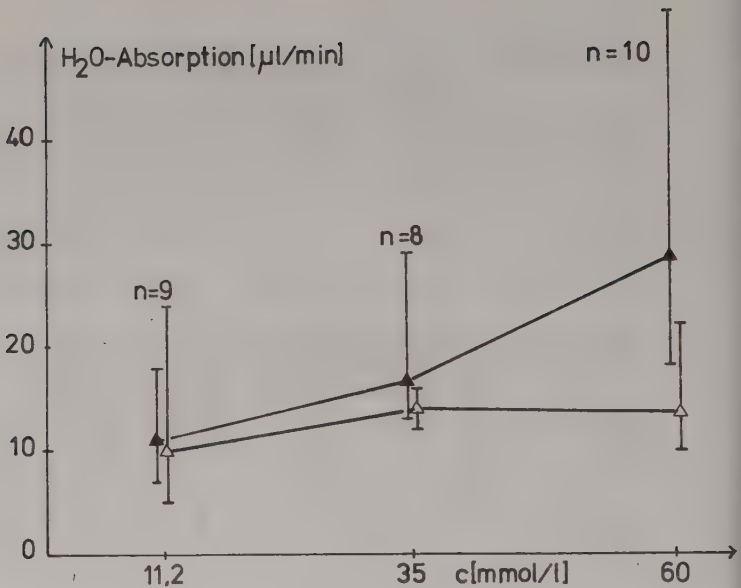


Abbildung 2: Wasserabsorptionsraten bei G l u k o s e (▲—▲) und F r u k t o s e (△—△) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Länge des Dünndarmsegments 20 cm, Perfusionsrate 0,2 ml/min. Abszisse: Zuckerkonzentrationen in mmol/l. Angegeben sind M e d i a n, M i n i m a l - und M a x i m a l w e r t.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Glukose : I vs II: $p < 0,001$; II vs III: $p < 0,05$.

Fruktose: I vs II: $p < 0,025$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,05$.

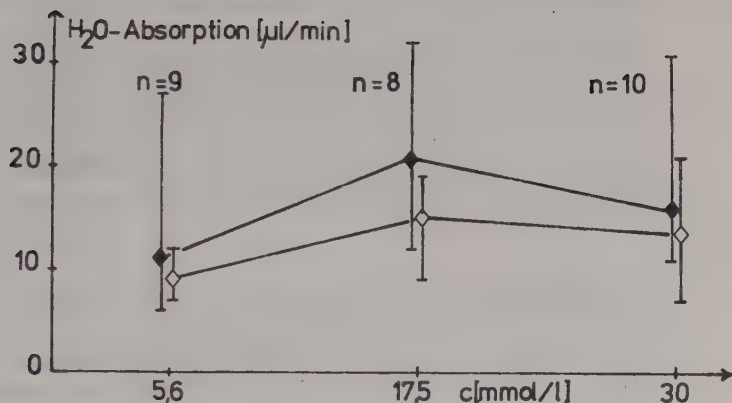


Abbildung 3: Wasserabsorptionsraten bei Maltose (◆—◆) und Saccharose (◇—◇) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Angegeben sind Median, Minimal- und Maximalwert.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Maltose : I vs II: $p < 0,01$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,025$.

Saccharose: I vs II: $p < 0,001$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,005$.

2. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Natrium-Nettotransport im Jejunum der Ratte

2.1 Einfluß von Glukose

Die Natriumabsorption wird durch Glukose im gleichen Sinne wie die Wasserabsorption beeinflusst: in allen drei Testreihen ist die Natriumabsorption im Vergleich zur BEL um mehr als das Eineinhalbfache gesteigert ($p_{I+III} < 0,01$; $p_{II} < 0,05$, Tab.6 - 8).

2.2 Einfluß von Fruktose

Auch Fruktose führt in allen drei Konzentrationen zu einer Steigerung der intestinalen Natriumabsorption. Die mittlere prozentuale Zunahme in TR I beträgt ca. 78 %, in TR II 124 % und in TR III rund 70 % gegenüber der Kontrollösung.

Wie schon bei der Wasserabsorption sind die Rangsummendifferenzen von Fruktose und Saccharose auch bei der Natriumabsorption deutlich niedriger als bei Glukose oder Maltose, so daß diese Unterschiede nicht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch gesichert werden können.

2.3 Einfluß von Maltose

Die Zunahme der Natriumabsorption beträgt in TR I durchschnittlich 86 %, ist in TR II bei einer Steigerung der mittleren Absorptionsrate von 0,78 auf 2,25 $\mu\text{mol}/\text{min}$ entsprechend 187 % am größten und verringert sich in TR III auf 130 %. Die Unterschiede zur Kontrollösung sind in TR II und III signifikant ($p < 0,01$, $p < 0,05$, Tab.7 u. 8).

2.4 Einfluß von Saccharose

Die Steigerung der Natriumabsorption unter dem Einfluß von Saccharose ist geringer als bei Maltose: in TR I um 50 % von 0,6 auf 0,9 $\mu\text{mol}/\text{min}$; in TR II wird wie bei Fruktose fast 130 % mehr Natrium als bei der BEL absorbiert, in TR III rund 100 %.

Diese Unterschiede können statistisch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht gesichert werden.

2.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Natriumabsorption

Die untersuchten Mono- und Disaccharide wirken sich auf die Steigerung der intestinalen Natriumabsorption in unterschiedlichem Maße aus. Dabei kommt es, wie schon in den vorhergehenden Abschnitten 2.1 - 2.4 ausgeführt, unter Glukose und Maltose zu größeren Absorptionsraten als etwa bei Fruktose oder Saccharose. Diese Unterschiede zwischen den Zuckern lassen sich jedoch nicht mit einem Vertrauensbereich von 95 % statistisch sichern.

2.5.1 Glukose versus Fruktose

Im Gegensatz zu den Befunden bei der Wasserabsorption unterscheiden sich beide Monosaccharide in ihrer quantitativen Wirkung auf die Natriumabsorp-

tion nicht sehr deutlich: in TR II sind die mittleren Absorptionsraten bei Glukose und Fruktose fast gleich (s. Abb.4); in TR III ist die mittlere Natriumabsorptionsrate bei Fruktose nahezu ein Drittel niedriger als bei Glukose. In dieser Konzentration (60 mmol/l) sind die Natriumabsorptionsraten bei Glukose nicht wesentlich größer als in TR II, wohingegen sie bei Fruktose in TR III eher etwas absinken (Abb.4).

2.5.2 Glukose versus Saccharose

In TR I absorbieren 8 von 9 Ratten unter dem Einfluß von Glukose mehr Natrium, in TR III sind es 8 von 10 Tieren. Statistisch ergeben sich für den Vertrauensbereich von 95 % keine Unterschiede, doch kann man aus der Tabelle 8 entnehmen, daß die Rangsummendifferenz nur knapp unter der genannten Signifikanzschwelle bleibt.

2.5.3 Maltose versus Saccharose

Zwischen den Wirkungen beider Disaccharide auf den Natrium-Nettotransport bestehen nur geringfügige Unterschiede. Die mittleren Absorptionsraten bei Maltose liegen etwas über denen bei Saccharose (Abb.5).

2.6 Einfluß ansteigender luminaler Zuckerkonzentrationen auf die Natrium-Nettotransportrate

2.6.1 Glukose

Die Absorptionsraten von Natrium werden mit steigender Glukosekonzentration nur geringfügig größer.

So ergibt sich zwischen der Testreihen I und III ein signifikanter Unterschied ($p < 0,025$, Abb.4). Mit $2,15 \mu\text{mol}/\text{min}$ liegt die mittlere Absorptionsrate in TR III um 40 % höher als in TR I.

2.6.2 Fruktose

In den TR II und III wird mehr Natrium als in TR I absorbiert (I vs II: $p < 0,005$, I vs III: $p < 0,01$).

2.6.3 Maltose, Saccharose

Aus Abbildung 5 ist zu entnehmen, daß beide Disaccharide in der mittleren und höchsten Konzentration eine deutlich größere Natriumabsorption im Vergleich zur Ausgangskonzentration zeigen; in TR II kommt es bei Maltose und Saccharose zur Verdoppelung der Natriumabsorption ($p_{\text{Malt}} < 0,005$, $p_{\text{Sac}} < 0,001$). Bei beiden Disacchariden ist die Natriumabsorption in TR III etwas geringer als in TR II.

Tabelle 6: Natriumabsorption in TR I (n = 9)

		Sacch. 25	Malt. 28,5	Frukt. 29	Gluk. 39,5
BEL	13	12	15,5	16	26,5**
Sacch.	25		3,5	4	14,5
Malt.	28,5			0,5	11
Frukt.	29				10,5

Tabelle 7: Natriumabsorption in TR II (n = 8)

		Frukt. 24	Sacch. 24	Gluk. 27	Malt. 36
BEL	9	15	15	18*	27**
Frukt.	24		-	3	12
Sacch.	24			3	12
Gluk.	27				9

Tabelle 8: Natriumabsorption in TR III (n = 10)

		Sacch. 27	Frukt. 29	Malt. 35,5	Gluk. 44
BEL	14,5	13,5	14,5	21*	29,5**
Sacch.	27		2	8,5	17
Frukt.	29			6,5	15
Malt.	35,5				8,5

Tabellen 6 - 8: Rangsummen und Differenzen für die Natriumabsorptionsraten aus den Perfusionslösungen in den TR I - III. Das Überschreiten der kritischen Differenzen ist gekennzeichnet: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Die kritischen Differenzen betragen bei $k = 5$ und

$n = 8$ 17,3 20,6
 $n = 9$ 18,3 21,8
 $n = 10$ 19,3 23,0 für
 $p \leq 0,05$ 0,01.

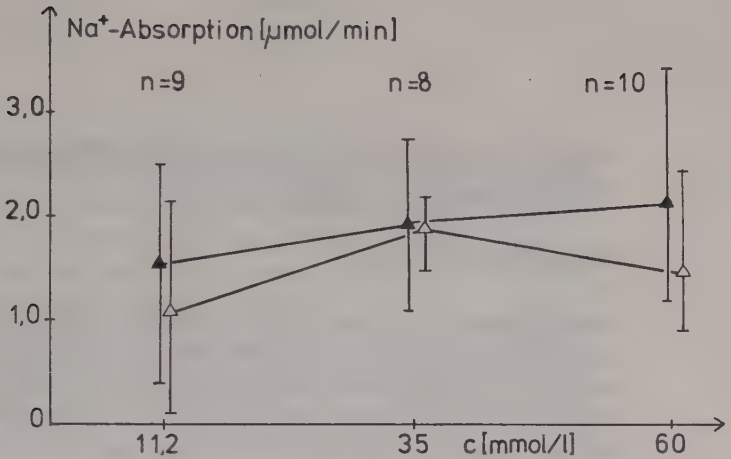


Abbildung 4: Natriumabsorptionsraten bei Glukose (▲—▲) und Fruktose (△—△) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Angegeben sind Median, Minimal- und Maximalwert.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Glukose : I vs III: $p < 0,025$; keine weiteren Signifikanzen.

Fructose: I vs II: $p < 0,005$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,01$.

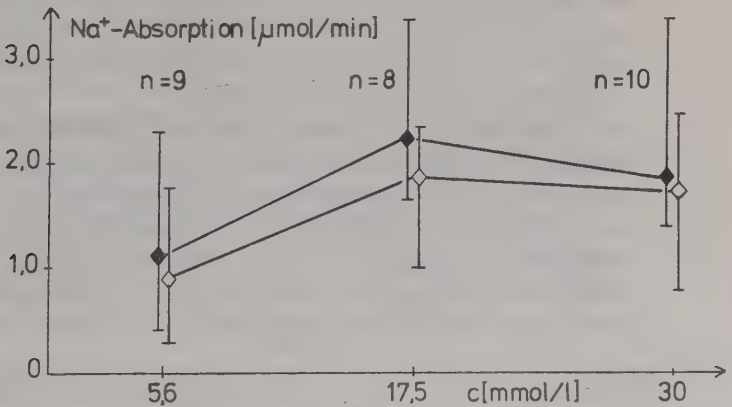


Abbildung 5: Natriumabsorptionsraten bei Maltose (◆—◆) und Saccharose (◇—◇) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Maltose : I vs II: $p < 0,005$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,005$.

Saccharose: I vs II: $p < 0,001$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,005$.

3. Einfluß von Mono- und Disacchariden auf den Kalium- Nettotransport im Jejunum der Ratte

3.1 Einfluß von Glukose

Unter Glukose kommt es zu einer Verminderung der Kaliumabsorption, die bei höheren luminalen Konzentrationen besonders ausgeprägt ist. Abgesehen von TR I, wo die Absorptionsraten bei Glukose und der BEL annähernd gleich sind (Glukose: 0,075, BEL: 0,078 $\mu\text{mol/min}$), kommt es unter dem Einfluß von Glukose in den TR II und III zu den niedrigsten Kaliumabsorptionsraten von allen Perfusionslösungen. Die mittleren Absorptionsraten (0,045 und 0,025 $\mu\text{mol/min}$) liegen hier deutlich unter denen in TR I und den entsprechenden Werten aus der Kontrolllösung (jeweils 0,085 $\mu\text{mol/min}$ für TR II und III). In TR II absorbieren 7 von 8 Ratten mehr Kalium aus der BEL als aus der Glukoselösung, in Testreihe III 8 von 10 Tieren.

Die Tabellen 9 - 11 zeigen, daß die Unterschiede zwischen Glukoselösungen und der jeweiligen Kontrolllösung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht signifikant sind. Dagegen ist in Abbildung 6 dargelegt, daß in den TR II und III signifikant weniger Kalium als in TR I absorbiert wird (I vs II: $p < 0,05$, I vs III: $p < 0,005$).

3.2 Fruktose

Von allen untersuchten Perfusionslösungen findet sich bei Fruktose die größte Kaliumabsorption. Das wird vor allem im Vergleich mit den anderen Sacchariden ersichtlich (s.a. 3.5).

Die Unterschiede, die sich zur Kontrolllösung er-

geben, lassen sich auf dem 5 %- Niveau nicht sichern. Dennoch kommt es bei Fruktose zu größeren Kalium-Nettoabsorptionsraten als bei der BEL. In TR II absorbieren alle 8 Ratten mehr Kalium aus der Fruktoselösung als aus der entsprechenden Kontrolllösung.

Dagegen kann ein Einfluß der luminalen Fruktosekonzentration auf die Höhe der Absorptionsraten nicht nachgewiesen werden. Die Absorptionsraten liegen alle in der gleichen Größenordnung: die höchste mittlere Absorption findet sich mit 0,13 $\mu\text{mol/min}$ in TR II, die niedrigste mit 0,10 $\mu\text{mol/min}$ in TR I.

3.3 Einfluß von Maltose

Die Kaliumabsorption wird durch Maltose nicht nennenswert beeinflusst; die Absorptionsraten von Kalium sind in den drei Konzentrationen etwa so hoch wie bei der Kontrolllösung. Auch läßt sich ein eindeutiger Einfluß der luminalen Zuckerkonzentration auf das Absorptionsverhalten von Kalium nicht zeigen. Nach einem geringen Anstieg in der mittleren Maltosekonzentration (17,5 mmol/l) auf 0,095 $\mu\text{mol/min}$ sinkt die mittlere Absorptionsrate in TR III mit 0,055 $\mu\text{mol/min}$ auf den niedrigsten Wert ab (II vs III: $p < 0,01$, Abb.7).

3.4 Einfluß von Saccharose

Auch bei der Saccharose unterscheiden sich die Kaliumabsorptionsraten von denen der BEL kaum.

Aus den Tabellen 9 - 11 ergibt sich, daß die Rangsummendifferenzen zur Kontrollösung gering sind und auf keine signifikanten Unterschiede hinweisen. Die mittleren Absorptionsraten liegen lediglich in TR II mit $0,085 \mu\text{mol}/\text{min}$ bei der BEL und $0,125 \mu\text{mol}/\text{min}$ bei Saccharose etwas weiter auseinander. In TR III ist die Kaliumabsorption gegenüber TR II verringert (II vs III: $p < 0,025$, Abb.7).

3.5 Vergleich der Wirkung äquimolarer Konzentrationen von Mono- und Disacchariden auf die intestinale Kaliumabsorption

3.5.1 Fruktose versus Glukose

Die Absorptionsraten von Kalium sind bei Fruktose wesentlich größer als bei Glukose. Während die Kaliumabsorption bei Glukose in TR III bis auf weniger als ein Drittel im Vergleich zur Ausgangskonzentration abfällt, beträgt sie bei Fruktose in TR III 135 % des entsprechenden Wertes aus der Kontrollösung. Die Unterschiede zwischen beiden Monosacchariden sind in den Testreihen II und III signifikant (jeweils $p < 0,01$, Tab.10 und 11).

3.5.2 Fruktose versus Maltose

Bei der Fruktose sind die Kaliumabsorptionsraten im Mittel 28 bis 53 % höher als bei der Kontroll-

lösung; bei Maltose sind sie im Mittel eher etwas verringert. So ergeben sich in den TR I und III signifikante Unterschiede zwischen beiden Substanzen (jeweils $p < 0,05$, Tab.9 und 11).

3.5.3 Saccharose versus Glukose

Hier ergibt sich in der Testreihe II ein statistisch gesicherter Unterschied ($p < 0,05$, Tab.10). Die Kaliumabsorption ist bei Saccharose erhöht (0,125 $\mu\text{mol/min}$), bei Glukose dagegen vermindert. In den TR I und III sind die Unterschiede wesentlich geringer.

Tabelle 9: Kaliumabsorption in TR I (n = 9)

	Gluk. 23	Sacch. 26	BEL 28	Frukt. 39
Malt. 19	4	7	9	20 *
Gluk. 23		3	5	17
Sacch. 26			2	13
BEL 28				11

Tabelle 10: Kaliumabsorption in TR II (n = 8)

	BEL 21	Malt. 24	Sacch. 29	Frukt. 36
Gluk. 10	11	14	19 *	26 **
BEL 21		3	8	15
Malt. 24			5	12
Sacch. 29				7

Tabelle 11: Kaliumabsorption in TR III (n = 10)

	Malt. 25	Sacch. 30	BEL 33	Frukt. 44
Gluk. 18	7	12	15	26 **
Malt. 25		5	8	19 *
Sacch. 30			3	14
BEL 33				11

Tabellen 9 - 11: Rangsummen und Differenzen für die Kaliumabsorptionsraten in den drei Testreihen. Das Überschreiten der kritischen Differenzen ist gekennzeichnet: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Die kritischen Differenzen betragen bei $k = 5$ und

$n = 8$ 17,3 20,6

$n = 9$ 18,3 21,8

$n = 10$ 19,3 23,0 für

$p \leq 0,05$ 0,01.

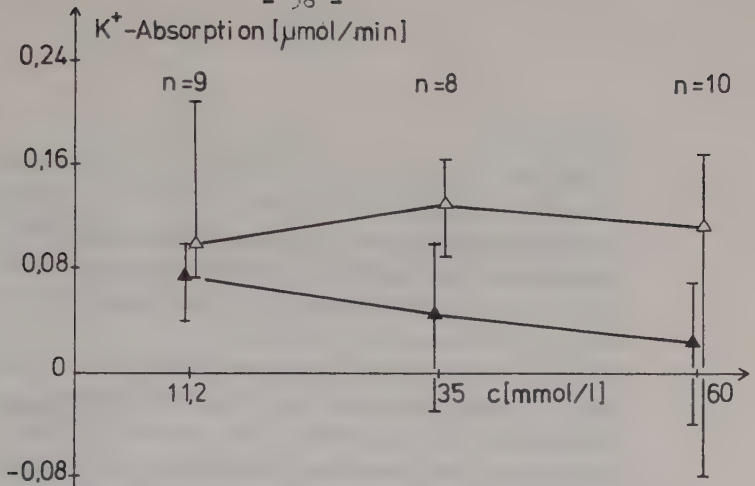


Abbildung 6: Kaliumabsorptionsraten bei Glukose ($\blacktriangle$) und Fruktose ($\triangle$) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Glukose : I vs II: $p < 0,05$; II vs III: n.s.; I vs III: $p < 0,005$.

Fruktose: keine Signifikanzen.

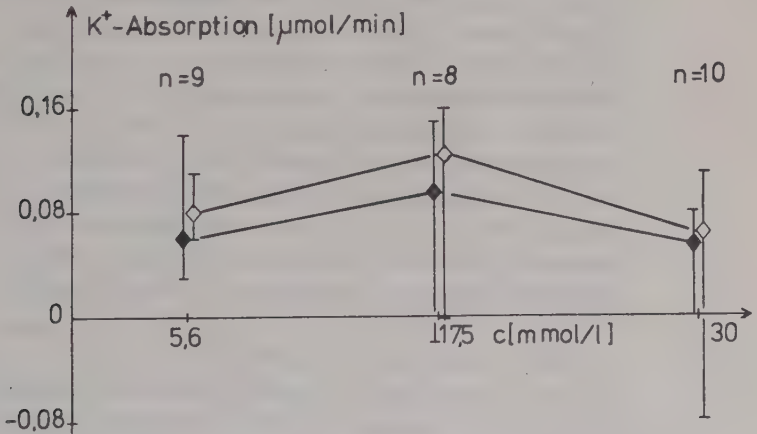


Abbildung 7: Kaliumabsorptionsraten bei Maltose ($\blacklozenge$) und Saccharose ($\lozenge$) in drei verschiedenen Konzentrationen.

Irrtumswahrscheinlichkeiten (U-Test):

Maltose : II vs III: $p < 0,01$; keine weiteren Signifikanzen

Saccharose: II vs III: $p < 0,025$; keine weiteren Signifikanzen

D. DISKUSSION

1. Der Einfluß der Mono- und Disaccharide auf die intestinale Natrium- und Wasserabsorption im Jejunum der Ratte - Rangfolge der Zucker

In den vorliegenden Ergebnissen kommt es unter dem Einfluß von Glukose zu einer Steigerung der Natrium- und Wasserabsorption um mehr als das Doppelte im Vergleich zur BEL, sieht man von der Ausgangskonzentration ab. In dieser niedrigsten Konzentration (11,2 bzw. 5,6 mmol/l) treten auch zwischen Glukose und den anderen Zuckern keine Unterschiede bei der Absorption von Natrium und Wasser auf. Mit steigender Konzentration wird jedoch unter dem Einfluß der Glukose mehr Natrium und Wasser als bei den anderen Sacchariden mit Ausnahme von Maltose absorbiert. Die stimulierende Wirkung von Glukose auf die intestinale Natrium- und Wasserabsorption wird erst bei Glukosekonzentrationen über 10 mmol/l manifest (12, 45). Das steht in guter Übereinstimmung mit unseren Befunden, wo es zu einer signifikanten Steigerung der Absorptionsraten bei Glukose in den Konzentrationen 35 und 60 mmol/l, bei Maltose in den Konzentrationen 17,5 und 30 mmol/l kommt ($p < 0,05$ - $p < 0,01$).

Auch FORDTRAN (20) berichtet von einer gesteigerten Wasser-, Natrium- und Harnstoffabsorption unter dem Einfluß von Glukose bzw. Fruktose. Beide Zucker wurden am Menschen in jeweils verschiedenen Konzentrationen getestet. Während in den höheren

Konzentrationen (Glukose 65 mmol/l, Fruktose 130 mmol/l) Glukose einen 20-30 % höheren Effektivitätsgrad zeigte, ergab der Vergleich einer 30 mmol/l konzentrierten Glukoselösung mit einer 40 mmol/l konzentrierten Fruktoselösung keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die Natrium- und Wasserabsorption. Dies widerspricht den Ergebnissen dieser Studie: bei einer Glukosekonzentration von 60 mmol/l war die Wasserabsorption bereits doppelt so hoch wie bei der entsprechenden Fruktoselösung; dieser Unterschied ließ sich schon in Testreihe II statistisch nachweisen (Tab. 4). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen HOLDSWORTH und DAWSON (24), die eine um den Faktor 2,5 gesteigerte Wasserabsorption bei Glukose (140 mmol/l) gegenüber einer gleich konzentrierten Fruktoselösung fanden.

Bei der Interpretation dieser unterschiedlichen Befunde muß beachtet werden, daß sich die genannten Autoren mit Absorptionsvorgängen am menschlichen Dünndarm beschäftigt haben. Außer Speziesunterschieden treten noch methodische Unterschiede durch die Verwendung unterschiedlicher Perfusions-techniken auf, so daß dadurch die differierenden Ergebnisse zum Teil wenigstens erklärt werden können.

In ihrer Studie über die Maltoseabsorption beim Menschen hatten McMICHAEL und Mitarbeiter (32) die These vertreten, daß die Zuckerabsorptionsraten von Glukose und Maltose, bezogen auf ihr Gewicht als Ausgangspunkt, etwa gleich hoch seien. Dem widersprachen die Ergebnisse der Arbeits-

gruppe um MALATHI (10,31,34). Diese Autoren forderten für die Absorption von Glukose aus Disacchariden ein zweites spezifisches Transportsystem. Sie konnten zeigen, daß bei Absättigung des Transportsystems für aktiv transportierte Zucker Glukose zusätzlich in das Gewebe aufgenommen wurde, wenn sie in Form eines Disaccharides im Lumen angeboten wurde. Die Aufnahme von Glukose aus Disacchariden erfolgte im Gegensatz zum Transport von aktiv transportierten Monosacchariden weniger oder nicht Na^+ -abhängig. Diese Ergebnisse konnten durch transmurale Potentialdifferenzmessungen unterstützt werden (3). Inzwischen konnte auch in einer Perfusionsstudie unter in vivo-Bedingungen am Menschen bestätigt werden, daß Glukose aus einer Maltoselösung eine signifikant höhere Absorption als aus einer reinen Glukoselösung aufweist (6).

Somit existieren nach heutiger Ansicht mindestens zwei verschiedene Transportsysteme für Glukose im Dünndarm: 1. das Na^+ -abhängige Transportsystem für aktiv transportierte Zucker, das in Gegenwart von Glukose bzw. eines anderen aktiv transportierten Zuckers einen Anstieg der transmuralen Potentialdifferenz (PD) induziert, und 2. ein System, das bevorzugt Glukosekomponenten aus Disacchariden Na^+ -unabhängig transportiert und in enger Beziehung zu den intestinalen Disaccharidasen steht (10).

Wie wirkt sich in den vorliegenden Ergebnissen der Einfluß der Disaccharide auf die Natrium- und Wasserabsorption aus ? 1. Beide Disaccharide führen zu einer Steigerung der intestinalen Natrium- und Wasserabsorption. 2. Beim Vergleich von Maltose

mit Glukose zeigt sich in der höchsten untersuchten Konzentration (Maltose 30 mmol/l, Glukose 60 mmol/l) ein leichter Vorteil zu Gunsten der Glukose bei der Wasserabsorption. Das widerspricht den vorhergehenden Ausführungen und könnte wie folgt erklärt werden: der Einfluß von Glukose in dieser Konzentration auf den solvent drag ist größer als bei Maltose. Die Maltoselösung enthält zum Ausgleich der Isotonizität 30 mmol/l Mannit, das im Lumen eine osmotische Wirksamkeit entfalten dürfte und so der Wasserabsorption entgegenwirken könnte. 3. Beim Vergleich von Glukose mit Saccharose führt Glukose zu eindeutig größeren Absorptionsraten von Natrium und Wasser. Dies läßt sich dadurch erklären, daß bei der hydrolytischen Spaltung von Saccharose neben einem Mol Glukose auch ein Mol Fruktose anfällt. Wie bereits gezeigt werden konnte, sind die Absorptionsraten von Natrium und Wasser bei Glukose infolge des aktiven Transportprozesses größer als bei Fruktose. 4. Vergleicht man beide Disaccharide in ihrer Wirkung auf den Wasser- und Natriumtransport, kommt man zu dem Ergebnis, daß Natrium und Wasser aus einer Maltoselösung insgesamt effektiver absorbiert werden. Auch hier kann als Erklärung herangezogen werden, daß bei der Maltosespaltung zwei aktiv zu transportierende Glukosemoleküle anfallen, wohingegen bei der Saccharosespaltung auch ein Mol Fruktose anfällt, das sich in bezug auf die Natrium- und Wasserabsorption als weniger wirksam erweist. 5. Die Absorptionsraten von Natrium und Wasser liegen bei beiden Disacchariden in Testreihe III auf dem selben Niveau wie in Testreihe II, eher etwas

niedriger. Als Erklärung könnte in Betracht gezogen werden, daß hier bereits eine Sättigung eingetreten ist, doch läßt sich diese Frage aus den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht beantworten. In der Literatur finden sich Hinweise zur Kinetik des Glukosetransportes bei in vivo- Perfusionsstudien am menschlichen Ileum: hier wurde eine halbmaximale Glukoseabsorption (K_M) bei einer Glukosekonzentration von 15 mmol/l angegeben; die maximale Zuckerabsorption erfolgte bei einer Konzentration von 85 mmol/l (39). Dem entsprechen Befunde von SLADEN und DAWSON, die maximale Absorptionsraten für isotone Zucker-Elektrolytlösungen bei einer Glukosekonzentration von 54 - 84 mmol/l angaben (45). 6. Es lagen keine Anhaltspunkte dafür vor, daß das zusätzliche, Na^+ - unabhängige, spezifische Transportsystem für Glukose aus Disacchariden bei den hier untersuchten Disaccharidkonzentrationen zu einer Mehrabsorption von Natrium und Wasser im Vergleich zu den äquimolaren Monosaccharidlösungen führte. Möglicherweise war das Na^+ - abhängige Transportsystem für Glukose nicht völlig abgesättigt, so daß das zusätzliche, spezifische Transportsystem für Glukose aus Disacchariden nicht belastet wurde.

Vergleicht man abschließend die intestinalen Natrium- und Wasserabsorptionsraten unter dem Einfluß der verschiedenen Saccharide miteinander, ergibt sich folgende Reihenfolge: an erster Stelle stehen Glukose und Maltose, die beide zu praktisch identischen Absorptionsraten führen. Glukose ist geringfügig besser wirksam, man muß jedoch den Mannitanteil bei den Maltoselösungen berücksichtigen, der der Nettoabsorption osmotisch entgegenwirkt. In der weiteren Rangfolge stehen Saccharose und Fruktose. Unterschiede im Absorptionsverhalten der Disaccharide lassen sich auf den aktiv transportierten Bestandteil Glukose zurückführen.

2. Der Einfluß der Mono- und Disaccharide auf den Kaliumtransport im Jejunum der Ratte

FORDTRAN (21) konnte in seiner Studie über die Zucker-stimulierte Natriumabsorption am menschlichen Dünndarm zeigen, daß Glukose und Fruktose unterschiedliche Wirkungen auf die Kaliumverschiebungen hatten. In den vorliegenden Ergebnissen sinkt die Absorptionsrate von Kalium aus der Glukoselösung in Testreihe III, d.h. in der höchsten Glukosekonzentration, bis auf weniger als ein Drittel der Absorptionsrate aus der entsprechenden Basis-elektrolytlösung. Unter Fruktose kommt es zu einer signifikant gesteigerten Kaliumabsorption gegenüber Glukose. Auch bei den Disacchariden wird Kalium aus der Saccharoselösung zumindest tendenziell besser absorbiert als aus den entsprechenden Maltoselösungen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine Zunahme der transmuralen Potentialdifferenz infolge des aktiven Natriumtransports (Mukosaseite negativ), die zu einer Natrium- und Kaliumsekretion führt und damit der Netto-Absorption entgegenwirkt. Fruktose hat ihrerseits, da kein aktiver Transport stattfindet, keinen Einfluß auf die transmurale PD. Somit könnten die Kaliumionen unter dem Einfluß der Fruktose besser in die Mukosazelle aufgenommen werden.

Die Absorption von Kalium ist von dessen luminaler Konzentration abhängig. Bei Konzentrationen über 4 mmol/l wird Kalium passiv absorbiert, während es bei niedrigeren Konzentrationen in das Darmlumen sezerniert wird (23,46). In der Versuchsanordnung

wurde eine Kaliumkonzentration von 4,5 mmol/l gewählt. So kommt es zu einer Kaliumabsorption; nur vereinzelt wird Kalium von den Versuchstieren sezerniert (s. Tabellen im Anhang). Die Interpretation dieser Ergebnisse ist nur eingeschränkt möglich, da die gemessenen Kaliumabsorptionsraten über einen weiten Bereich streuen. Dies dürfte zum Teil durch die Versuchsanordnung bedingt sein, bei der das Ausmaß der Schleimabsorption und der damit verbundenen Kaliumverluste im Dünndarm nicht berücksichtigt wurde.

3. Mechanismen der intestinalen Absorption: aktiver Transport - solvent drag

1964 wurde von SCHULTZ und ZALUSKY (41) gezeigt, daß die Gegenwart eines aktiv transportierten Zuckers in einer Testlösung zu einer Steigerung der transmuralen Potentialdifferenz, des trans-epithelialen Kurzschlußstroms (short-circuit current) und der Absorptionsrate von Natrium führt. Der Anstieg des short-circuit current erforderte die Anwesenheit von Natrium in der Perfusionslösung und erfolgte proportional zur Natriumkonzentration im Lumen.

Es besteht andererseits eine Sättigung des Kurzschlußstroms im Sinne einer MICHAELIS-MENTON-Kinetik, und die Nettotransportrate von Natrium scheint in stöchiometrischer Relation zum aktiven Zuckertransport zu stehen. Auch für die Glukoseabsorption läßt sich eine maximale Absorptionsgeschwindigkeit ($v_{\max}$) nachweisen. Dieses und die Tatsache,

daß der Glukosetransport gesättigt werden kann (39), sprechen für die Beteiligung eines Carriers am aktiven Glukosetransport.

Ausgehend von der experimentell festgestellten Na^+ -Abhängigkeit des aktiven Zuckertransports wurde von CRANE das Modell der Na^+ -Gradienten-Hypothese entwickelt (7,8): danach werden Glukose und Na^+ -Ion an zwei verschiedenen Stellen an den gleichen Carrier gebunden. Über eine Konformationsänderung des Carrierproteins gelangt die Glukose mit dem Natriumion von der luminalen Seite durch die Membran in die Mukosazelle, wo beide Substrate wieder abgegeben werden. Die Na^+ -Ionen werden aktiv über die energieverbrauchende Natriumpumpe aus der Zelle herausbefördert, während die Glukose durch die laterale und basale Zellmembran entlang ihres Konzentrationsgradienten in die Kapillaren diffundiert. 1969 hatten SLADEN und DAWSON (45) postuliert, daß entweder Glukose die Natriumabsorption per se stimulieren könne, wobei die Wasserverschiebung passiv isoosmolar zu den gelösten Stoffen erfolge, oder daß Glukose primär auf die Wasserverschiebung wirken könnte und das Mitführen der gelösten Stoffe im Strom die Absorption von Natrium und Glukose selbst fördere. Letztere Vorstellung erweist sich als Analogie zum Phänomen des solvent drag. Das Konzept des solvent drag wurde hauptsächlich von FORDTRAN u. Mitarb. (19) entwickelt. Danach baut der aktive Transport von Monosacchariden einen lokalen osmotischen Gradienten durch die Membran auf und stimuliert so die Wasserabsorption.

Die Wasserbewegung durch die Mukosa fördert ihrerseits die Natriumabsorption passiv. FORDTRAN et al. (19) sehen somit den primären Effekt der Zucker in der Förderung des "bulk flow", des Mitführens der gelösten Stoffe im Strom. Der quantitativ wesentliche Teil der Natriumabsorption im oberen Dünndarm würde über den Mechanismus des solvent drag erfolgen. Aktiver Transport könne in diesem Bereich zwar stattfinden, sei aber wenig effektiv, da Natrium infolge des elektrischen Gradienten, der durch den aktiven Transport aufgebaut wird, wieder leicht ins Lumen zurückdiffundieren könne.

Detaillierte Hinweise über den Einfluß aktiv transportierter Zucker auf die Natriumabsorption ergeben sich aus Arbeiten, die in vitro an isolierten intestinalen Epithelzellen durchgeführt wurden (21,22): es zeigte sich, daß der Anstieg der intestinalen Natriumabsorption in Anwesenheit aktiv transportierter Zucker über eine transzelluläre Route erfolgte. Die Natrium-Efflux-Rate aus den isolierten Epithelzellen war signifikant gesteigert, wenn die Testlösung aktiv transportierte Zucker wie Glukose oder Galaktose, nicht aber Fruktose enthielt. Die Hypothese des Ionen-Gradienten-Modell konnte somit gestützt werden. Weiterhin ist bekannt, daß sich bei isolierten Ileumzellen die Natrium-Efflux-Rate in Anwesenheit von aktiv transportierten Zuckern nicht ändert. Diese Ergebnisse konnten auf verschiedene Spezies übertragen werden.

FORDTRAN konnte in seinen Untersuchungen zeigen, daß Fruktose die Nettoabsorption von Natrium und Wasser

fast in gleichem Maße wie Glukose stimulierte (20). Das weist darauf hin, daß die Glukose-stimulierte Natriumabsorption größtenteils als Folge des solvent drag anzusehen wäre. Es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, daß Glukose auch den aktiven Transport von Natrium im menschlichen Jejunum stimuliert. Einerseits zeigte Glukose in einer der untersuchten Testlösungen eine höhere Effektivität bei der Absorption von Natrium und Wasser (s. unter 1.). Dies spricht dafür, daß die luminalen Natrium- und Zuckerkonzentrationen Größe und Anteil des in Anspruch genommenen Transportmechanismus bestimmen würden. Andererseits müssen die unterschiedlichen Wirkungen von Glukose und Fruktose auf die Kaliumverschiebung betrachtet werden. Die Tatsache, daß Glukose die Kaliumsekretion fördert - in den vorliegenden Ergebnissen der Kalium-Nettoabsorption entgegenwirkt -, war mit einer Änderung der transmuralen PD erklärt worden. Eine Zunahme der transmuralen PD erfolgt nur beim aktiven Transport von Glukose und Natrium, nicht dagegen bei Fruktose.

Der quantitative Anteil der beiden genannten Mechanismen, aktiver Transport bzw. solvent drag, an der Natrium-Nettoabsorption im menschlichen Jejunum ist noch nicht völlig geklärt. Unter experimentellen Bedingungen, bei denen transmurale PD- Anstiege und Kurzschlußströme als Parameter für den aktiven Transport gemessen werden, scheint der größte Teil der Natrium-Nettoabsorption über den aktiven Transportmechanismus zu erfolgen (2). Unter physiologischen Gegebenheiten steht jedoch der Mechanismus des solvent drag im Vordergrund (19,20).

Die Befunde der vorliegenden Untersuchung zeigten bei Glukose eine größere Natrium- und vor allem Wasserabsorption als bei Fruktose. Die Zunahme der Nettoabsorption war abhängig von der Höhe der luminalen Zuckerkonzentration. Nach den bisherigen Ausführungen müßte diese Mehrabsorption unter Glukose Folge des aktiven Transportgeschehens sein. Die Steigerungsraten bei Glukose betrugen zum Teil mehr als das Doppelte als bei Fruktose. Somit dürfte bei den hier untersuchten Zuckerkonzentrationen der aktive Transport bei der Nettoabsorption überwiegen. Daneben übt sicherlich der solvent-drag-Mechanismus bei der intestinalen Absorption von Wasser und Elektrolyten im Jejunum der Ratte einen Einfluß aus und führt zu einer Steigerung des Netto-transportes.

4. Bedeutung der "unstirred water layer" und anderer Parameter für Absorptionsvorgänge - Methodische Diskussion

Der Einfluß verschiedener Parameter auf die Ergebnisse von Perfusionsstudien ist vielfach erörtert worden (11,13,17,28,29,30). So führt beispielsweise die Erniedrigung der Temperatur einer Perfusionslösung auf 17 - 25° C zu einer Reduktion der wasser- und Elektrolytaborption um nahezu ein Drittel (30). Auch die Größe der Perfusionsrate muß in die Überlegungen einbezogen werden: über die Vergrößerung der Mukosaoberfläche kommt es zu einer Steigerung der Absorption bei größeren Perfusionsraten (29).

Die Bedeutung der sogenannten "unstirred water layer" ist viel diskutiert und letztlich nicht geklärt worden. Unter "unstirred water layer" versteht man eine schmale, unbewegte Flüssigkeitsschicht, die die intestinale Oberfläche bedeckt. Sie kann durch zwei Wasserschichten erklärt werden: eine Wasserschicht ist mit dem sogenannten Glycocalix verbunden, der integraler Bestandteil der Membran ist. Er ist sehr hydrophil; das Wasser ist an ihn teils strukturell, teils nicht-strukturell gebunden. Außerhalb des Glycocalix vermutet man eine Schicht von freiem Wasser, die durch Oberflächenkräfte in Position gehalten wird (11). Durch eine Verdünnung dieser "unstirred layer" beispielsweise infolge gesteigerter Perfusionsgeschwindigkeit kommt es zu einer Steigerung der Absorption, die auch für wasserlösliche Substanzen, wie z.B. Glukose, von Bedeutung ist (28). Die Dicke der "unstirred water layer" kann geschwindigkeitsbestimmend für die Absorption in dem Fall sein, daß eine gelöste Substanz nur langsam durch die "unstirred layer", jedoch relativ schnell durch die Lipidmembran der Mukosazelle diffundiert. Der Einfluß der "water layer" wird um so geringer, je hydrophiler die zu absorbierende Substanz ist (13).

Solche Effekte sind grundsätzlich bei allen Absorptionsstudien beteiligt. Ihr Einfluß auf die gemessenen Effekte ist nicht quantifizierbar. Da sie ihrerseits auch unter physiologischen Bedingungen existieren, dürften nicht die Befunde, sondern lediglich ihre Interpretation davon beein-

fließt sein. Es konnte nicht Aufgabe dieser Studie gewesen sein, "unstirred water layer"- Effekte zu untersuchen. Bei der Variabilität all dieser Parameter wird es verständlich, daß mit der Methode der Perfusion am wachen, lebenden Tier intestinale Transportvorgänge nur in toto bestimmt werden können. Fragestellungen über einzeln ablaufende Membranprozesse an der Mukosazelle werden deshalb an in-vitro- Präparationen geklärt werden müssen.

5. Physiologische Bedeutung der Untersuchungen

Vom klinischen Standpunkt betrachtet, ergeben sich für die orale Therapie mit Zucker-Elektrolytlösungen bei Durchfallerkrankungen, die mit einem massiven Wasser- und Elektrolytverlust einhergehen, wie z.B. der Cholera, einige Folgerungen (selbstverständlich muß dabei beachtet werden, daß die an einem Rattendünndarmsegment gefundenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den menschlichen Dünndarm übertragen werden können; s. dazu auch FORDTRAN (20)):

1. Glukose ist Fruktose vorzuziehen, da sie die intestinale Natrium- und Wasserabsorption mehr stimuliert. Die nachteilige Wirkung auf die Kaliumabsorption könnte durch eine höhere Kaliumkonzentration in der Saccharidlösung kompensiert werden.
2. Die jejunale Natriumkonzentration spielt eine bedeutende Rolle. So war z.B. die Natriumabsorption doppelt so groß, wenn man die intra-

luminale Na^+ -Konzentration von 80 auf 120 mmol/l erhöhte (20). Die intestinale Natriumabsorption ist am ergiebigsten, wenn Chlorid als Anion zugesetzt wird (19,20). Bei azidotischen Patienten muß natürlich auch Bikarbonat, das zur Korrektur des Säure-Basen-Gleichgewichts benötigt wird, gegeben werden.

3. Es müßte möglich sein, Glukose durch Maltose zu ersetzen. So könnten höhere Natriumkonzentrationen verwendet werden, ohne daß die Gefahr einer Hyperosmolarität der Zucker-Elektrolytlösung zu groß würde.

Die orale Verabreichung einer Glukose-Kochsalzlösung konnte die intestinalen Wasser- und Elektrolytverluste bei an Cholera Erkrankten stark reduzieren. Die Gefahr einer lebensbedrohlichen Dehydratation wurde gemindert. Auf Grund dieser therapeutischen Erfolge erhebt sich die Frage, ob nicht andere Mono- oder Disaccharide oder die Kombination aus diesen, ggf. mit Aminosäuren, die Wasser- und Elektrolytaborption gegenüber Glukose noch steigern können.

Die Beantwortung dieser Fragen bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An 27 weiblichen Wistar-Ratten wurde der Einfluß von Glukose, Fruktose, Maltose und Saccharose in drei verschiedenen Konzentrationen auf intestinale Absorptionsvorgänge beim Transport von Wasser und Elektrolyten untersucht. Perfundiert wurde ein 20 cm langes, voll innerviertes und durchblutetes Jejunalsegment. Die Absorptionsraten von Na^+ , K^+ und H_2O aus den Saccharidlösungen wurden untereinander und mit denen einer Basiselektrolytlösung mit 60 mmol/l Mannitzusatz (=BEL) verglichen. Die Werte der BEL waren Ausgangs- und Bezugspunkt:

1. Alle vier getesteten Zucker führten in unterschiedlichem Maße zu einer Steigerung der intestinalen Natrium- und Wasserabsorption.
2. Die Steigerung war bei Glukose und Maltose größer als bei Fruktose bzw. Saccharose.
3. Die stimulierende Wirkung auf die intestinale Natrium- und Wasserabsorption konnte bei Glukose ab der Konzentration 35 mmol/l, bei Maltose ab 17,5 mmol/l gezeigt werden ($p < 0,05$ - $p < 0,01$).
4. Glukose und Fruktose zeigten entgegengesetzte Wirkungen auf die Kaliumverschiebungen: Fruktose stimulierte die Kaliumabsorption, Glukose wirkte der Kaliumabsorption entgegen.
5. Steigende luminale Zuckerkonzentrationen führten zu höheren Absorptionsraten. Bei den Disacchariden ließ sich ein Unterschied zwischen den Testreihen II und III, d.h. zwischen den Konzentrationen 17,5 und 30 mmol/l, nicht nachweisen.

Aus den unterschiedlich hohen Absorptionsraten von Natrium und Wasser bei Glukose bzw. Fruktose wurde abgeleitet, daß der aktive Transport bei der Natriumabsorption im Jejunum der Ratte eine wesentliche Rolle spielt. Dafür sprachen auch die unterschiedlichen Wirkungen von Glukose und Fruktose auf die Kaliumverschiebungen: als Erklärung für die verminderte Kaliumabsorption bei Glukose wurde eine Änderung der transmuralen PD infolge des aktiven Transports von Na^+ und Glukose in Betracht gezogen, die der Natrium- und Kalium-Nettoabsorption entgegenwirkt. Für die Inanspruchnahme der beiden postulierten Mechanismen, aktiver Transport bzw. solvent drag, dürfte die Höhe der luminalen Natrium- bzw. Zuckerkonzentration ausschlaggebend sein. Schließlich, bei beiden Disacchariden wurde nicht mehr Natrium und Wasser als bei Glukose transportiert, wie es vielleicht auf Grund der Existenz eines zusätzlichen Transportsystems für Glukose aus Disacchariden zu erwarten gewesen wäre. Die aktiv transportierte Komponente, Glukose, schien für die größere Absorption bei Maltose gegenüber Saccharose verantwortlich zu sein.

F. ANHANG

Zusammenstellung der Einzelergebnisse; Testreihe I

Ratte	BEL			Glukose			Fructose			Maltose			Saccharose		
	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺
1	0,008	0,88	0,02	0,007	1,31	0,04	0,010	1,30	0,10	0,014	1,14	0,05	0,009	0,28	0,08
2	0,007	0,04	0,09	0,010	0,40	0,04	0,015	0,68	0,12	0,012	0,40	0,06	0,010	1,02	0,08
3	0,008	0,35	0,094	0,010	1,90	0,092	0,011	0,95	0,11	0,007	0,52	0,06	0,010	0,61	0,10
4	0,010	0,92	0,09	0,011	1,61	0,09	0,005	0,12	0,08	0,018	1,86	0,12	0,010	0,54	0,11
5	0,007	0,60	0,08	0,012	1,53	0,06	0,009	1,07	0,10	0,011	0,74	0,05	0,008	0,90	0,06
6	0,004	0,31	0,08	0,010	0,83	0,08	0,024	2,13	0,21	0,027	2,31	0,14	0,007	0,45	0,07
7	0,006	0,38	0,04	0,012	1,44	0,07	0,006	0,99	0,07	0,006	0,48	0,03	0,009	1,26	0,06
8	0,013	0,92	0,11	0,016	1,86	0,10	0,007	1,08	0,09	0,008	1,12	0,07	0,012	1,77	0,08
9	0,009	1,07	0,11	0,018	2,50	0,08	0,011	1,13	0,11	0,011	1,32	0,03	0,008	0,93	0,06
Median	0,008	0,60	0,078	0,011	1,53	0,075	0,010	1,07	0,10	0,011	1,12	0,06	0,009	0,90	0,08

Dimensionen: H₂O in ml·min⁻¹·20 cm⁻¹; Na⁺ und K⁺ in μmol·min⁻¹·20 cm⁻¹.

Einzelergebnisse Testreihe II

Ratte	BEL			Glukose			Fructose			Maltose			Saccharose		
	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺
1	0,007	0,40	0,05	0,029	2,39	0,10	0,013	1,48	0,11	0,022	1,84	0,12	0,015	1,37	0,005
2	0,014	2,00	0,06	0,029	2,34	0,05	0,016	2,20	0,13	0,032	3,38	0,15	0,015	1,69	0,11
3	0,008	0,69	0,05	0,013	1,09	-0,03	0,012	2,00	0,09	0,018	2,09	-0,02	0,009	1,02	-0,002
4	0,004	0,86	0,11	0,017	1,22	-0,007	0,015	2,09	0,13	0,021	2,41	0,10	0,019	2,36	0,12
5	0,014	1,23	0,09	0,026	2,72	0,04	0,014	1,58	0,16	0,024	2,98	0,08	0,015	2,16	0,16
6	0,010	0,61	0,09	0,015	1,32	0,05	0,013	1,53	0,14	0,012	1,77	0,07	0,014	1,62	0,13
7	0,012	1,04	0,10	0,022	1,79	0,04	0,016	1,88	0,11	0,021	2,93	0,09	0,018	2,11	0,13
8	0,007	0,60	0,08	0,021	2,08	0,06	0,013	1,90	0,16	0,016	1,65	0,10	0,018	2,04	0,18
Median	0,009	0,78	0,085	0,0215	1,94	0,045	0,014	1,89	0,13	0,021	2,25	0,095	0,015	1,87	0,125

Dimensionen: H₂O in ml·min⁻¹·20 cm⁻¹; Na⁺ und K⁺ in μmol·min⁻¹·20 cm⁻¹.

Einzelsergebnisse Testreihe III

Ratte	BEL			Glukose			Fructose			Maltose			Saccharose		
	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	H ₂ O	Na ⁺	K ⁺
1	0,002	0,43	0,009	0,031	3,26	0,07	0,011	0,92	0,14	0,017	1,84	0,08	0,007	0,77	0,03
2	0,011	0,50	0,03	0,018	1,52	-0,002	0,014	1,69	-0,08	0,011	1,42	0,04	0,012	2,12	0,04
3	0,008	0,69	0,09	0,023	2,16	0,07	0,012	1,46	0,12	0,014	1,88	0,03	0,012	1,44	0,04
4	0,008	0,97	0,07	0,018	1,18	0,02	0,013	1,48	0,09	0,019	2,16	0,06	0,011	0,90	0,06
5	0,008	1,07	0,04	0,027	2,13	-0,04	0,010	1,33	0,07	0,014	1,88	0,06	0,017	1,97	-0,08
6	0,007	0,77	0,08	0,042	3,58	0,01	0,019	2,45	0,14	0,012	2,00	0,05	0,014	1,97	0,10
7	0,012	1,58	0,12	0,038	3,46	0,02	0,018	2,32	0,15	0,031	3,40	0,06	0,013	1,23	0,06
8	0,012	1,60	0,13	0,026	2,00	0,05	0,011	1,39	0,11	0,015	1,60	0,00	0,020	1,76	0,11
9	0,004	0,44	-0,06	0,052	3,91	0,03	0,022	2,20	0,17	0,020	1,91	0,04	0,016	1,81	0,07
10	0,011	1,32	0,13	0,030	1,75	0,06	0,016	1,28	0,10	0,029	2,96	0,07	0,021	2,48	0,09
Median	0,008	0,87	0,085	0,0285	2,15	0,025	0,0135	1,47	0,115	0,016	1,90	0,055	0,0135	1,76	0,064

Dimensionen: H₂O in ml·min⁻¹·20 cm; Na⁺ und K⁺ in μmol·min⁻¹·20 cm⁻¹.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Bihler, I. and R.K. Crane: Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars.
V. The influence of several cations and anions on the active transport of sugars, in vitro, by various preparations of hamster small intestine. *Biochim. biophys. Acta* 59 (1962), 78 - 93.
- 2 Binder, H.J.: Sodium transport across isolated human jejunum.
Gastroenterology 67 (1974), 231 - 236.
- 3 Caspary, W.F.: Evidence for a sodium-independent transport system for glucose derived from disaccharides.
In: Heinz, E.(ed): *Na-linked Transport of Organic Solutes*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1972), 99 - 108.
- 4 Caspary, W.F.: Resorption von Kohlehydraten und Proteinen im Dünndarm unter normalen und krankhaften Bedingungen.
In: *Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Bd.7, hrsg. von Bartelheimer, H., H.A. Kühn, V. Becker, F. Stelzner. Thieme, Stuttgart 1975.
- 5 Caspary, W.F.: Digestiv-resorptive Funktion der Dünndarmschleimhaut.
Dtsch. med. wschr. 100 (1975), 1603 - 1610.
- 6 Cook, J.C.: Comparison of absorption rates of glucose and maltose in man in vivo.
Clin. Sci. 44 (1973), 425 - 428.
- 7 Crane, R.K.: Na^+ -dependent transport in the intestine and other animal tissues.
Fed. Proc. 24 (1965), 1000 - 1006.

- 8 Crane, R.K.: Absorption of sugars. In: Code, C.F. (ed): Handbook of Physiology, Sect. 6: Alimentary Canal. Vol. III.
Amer. Physiol. Soc., Washington 1968, 1323 - 1351.
- 9 Crane, R.K.: A concept of the digestive-absorptive surface of the small intestine.
Handbook of Physiology, Sect. 6, Vol. V.
Amer. Physiol. Soc., Washington 1968, 2535 - 2542.
- 10 Crane, R.K., P. Malathi, W.F. Caspary, K. Ramaswamy: Evidence for a second glucose transport system in hamster small intestine specific for glucose released by brush border digestive enzymes.
Fed. Proc. 29 (1970), 595 (abstract).
- 11 Csáky, T.Z.: Lipoidmembran - Transfervorgänge, "facilitated diffusion", aktiver Transport und Biochemie resorbierender Epithelien.
Arzneimittelforschung (drug research) 25 (1975), 459 - 510. In: Transfermechanismen, 8. Deidesheimer Gespräch, 11./12. Mai 1974.
- 12 Dennhardt, R. und F.J. Haberich: Die Wirkung aktiv transportierter Zucker auf den Natrium-, Kalium- und Volumentransport am Jejunum und Ileum der Ratte.
Pfluegers Arch. 345 (1973), 221 - 236.
- 13 Dietschy, J.M., V.L. Sallee, F.A. Wilson: Unstirred water layers and absorption across intestinal mucosa.
Gastroenterology 61 (1971), 932 - 934.
- 14 Eichholz, A. and R.K. Crane: Fractionation of membrane enzymes present in brush borders of hamster intestinal epithelial cells.
Fed. Proc. 25 (1966), 656 (abstract).

- 15 Ewe, K.: Effect of laxatives on intestinal water and electrolyte transport.
Eur. J. clin. Invest. 2 (1972), 283 (abstract).
- 16 Ewe, K. and W.H.J. Summerskill: Transfer of ammonia in the human jejunum.
J. Lab. clin. Med. 65 (1965), 839 - 847.
- 17 Fordtran, J.S.: Marker perfusion techniques for measuring intestinal absorption in man.
Gastroenterology 51 (1966), 1089 - 1093.
- 18 Fordtran, J.S. and F.J. Ingelfinger: Absorption of water, electrolytes and sugars from human gut.
Handbook of Physiology, Sect. 6, Vol. III (1968), 1457 - 1490.
- 19 Fordtran, J.S., F.C. Rector, Jr., N.W. Carter: The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine.
J. clin. Invest. 47 (1968), 884 - 900.
- 20 Fordtran, J.S.: Stimulation of active and passive sodium absorption by sugars in the human jejunum.
J. clin. Invest. 55 (1975), 728 - 737.
- 21 Gall, D.G., D.G. Butler, F. Tepperman, J.R. Hamilton: Sodium ion transport in isolated intestinal epithelial cells. I. The effect of actively transported sugars on sodium ion efflux.
Biochim. biophys. Acta 339 (1974), 291 - 302.
- 22 Gall, D.G. and D. Chapman: Sodium ion transport in isolated intestinal epithelial cells. II. Comparison of the effect of actively transported sugars on sodium ion efflux in cells isolated from jejunum and ileum.
Biochim. biophys. Acta 419/2 (1976), 314 - 319.

- 23 Gilman, A., E. Koelle, J.M. Ritchie: Transport of potassium ions in rat's intestine. *Nature* (London) 197 (1963), 1210 - 1211.
- 24 Holdsworth, C.D. and A.M. Dawson: The absorption of monosaccharides in man. *Clin. Sci.* 27 (1964), 371 - 379.
- 25 Holdsworth, C.D. and A.M. Dawson: Absorption of fructose in man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 118 (1965), 142 - 145.
- 26 Konturek, S.J. und K. Ewe: Intestinale Absorption. In: Konturek, S.J., M. Classen (Hrsg.): *Gastrointestinale Physiologie*. Baden-Baden, Brüssel, Köln, 1976.
- 27 Levinson, R.A. and H.P. Schedl: Absorption of sodium, chloride, water and simple sugars in rat small intestine. *Amer. J. Physiol.* 211 (1966), 939 - 942.
- 28 Lewis, L.D. and J.S. Fordtran: Effect of perfusion rate on luminal pressure and on the rate of urea and glucose absorption (with and without NaCl) in the rat ileum in vivo. *Gastroenterology* 66 (1974), A-223 (abstract).
- 29 Lewis, L.D. and J.S. Fordtran: Effect of perfusion rate on absorption, surface area, unstirred water layer thickness, permeability, and intraluminal pressure in the rat ileum in vivo. *Gastroenterology* 68 (1975), 1509 - 1516.
- 30 Love, A.H.G.: The influence of the temperature of intraluminal contents on fluid transit and absorption in the human intestine. *J. Physiol.* (London) 185 (1966), 80.

- 31 Malathi, P., K. Ramaswamy, W.F. Caspary, R.K. Crane: Studies on the transport of glucose from disaccharides by hamster small intestine in vitro. I. Evidence for a disaccharidase related transport system.
Biochim. biophys. Acta 307 (1973), 613 - 626.
- 32 McMichael, H.B., J. Webb, A.M. Dawson: The absorption of maltose and lactose in man.
Clin. Sci. 33 (1967), 135 - 145.
- 33 Miller, D. and R.K. Crane: Digestive function of the epithelium of the small intestine. I. An intracellular locus of disaccharide and sugar phosphate hydrolysis.
Biochim. biophys. Acta 52 (1961), 281 - 293.
- 34 Ramaswamy, K., P. Malathi, W.F. Caspary, R.K. Crane: Studies on the transport of glucose from disaccharides by hamster small intestine in vitro. II. Characteristics of the disaccharidase-related transport system.
Biochim. biophys. Acta 345 (1974), 39 - 48.
- 35 Richterich, R.: Klinische Chemie, Theorie und Praxis.
Basel + München, 3. erw. Aufl. 1975, 279 - 280.
- 36 Riklis, E. and J.H. Quastel: Effects of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea pig intestine.
Canad. J. Biochem. 36 (1958), 347 - 357.
- 37 Ruge, I. und N. Kaczmarczyk: Methoden der Löschkorrektur beim Flüssigkeits-Szintillations-Zählen (methods for quench correction in liquid scintillation counting).
Kerntechnik, Isotopentechnik und - Chemie 9 (1967), Thiemig, München, 399 - 406.

- 38 Sachs, L.: *Angewandte Statistik*.
5. Aufl. 1978, Springer, Berlin-Heidelberg-New York.
- 39 Saltzman, D.A., F.C. Rector, Jr., J.S. Fordtran:
The role of intraluminal sodium in glucose absorption in vivo.
J. clin. Invest. 51 (1972), 876 - 885.
- 40 Schultz, S.G. and R. Zalusky: Ion transport in
isolated rabbit ileum. I. Short-circuit current
and Na-fluxes.
J. gen. Physiol. 47 (1964), 567 - 584.
- 41 Schultz, S.G. and R. Zalusky: Ion transport in
isolated rabbit ileum. II. The interaction between
active sodium and active sugar transport.
J. gen. Physiol. 47 (1964), 1043 - 1059.
- 42 Schultz, S.G. and P.F. Curran: Coupled transport
of sodium and organic solutes.
Physiol. Rev. 50 (1970), 637 - 718.
- 43 Schultz, S.G. and R.A. Frizzel: An overview of
intestinal absorption and secretory processes.
Gastroenterology 63 (1972), 161 - 170.
- 44 Shields, R., J. Harris, M.W. Davies: Suitability
of polyethylene glycol as a dilution indicator
in the human colon.
Gastroenterology 54 (1968), 331 - 333.
- 45 Sladen, G.E. and A.M. Dawson: Interrelationship
between the absorption of glucose, sodium
and water by the normal human jejunum.
Clin. Sci. 36 (1969), 119 - 132.
- 46 Turnberg, L.A.: Potassium transport in the human
small bowel.
Gut 12 (1971), 811 - 818.

- 47 White, L.W. and B.R. Landau: Sugar transport and fructose metabolism in human intestine in vitro.
J. clin. Invest. 44 (1965), 1200 - 1213.
- 48 Wilcoxon, F. and Roberta A. Wilcox: Some approximate statistical procedures.
Lederle Laboratories, New York 1964, 11 - 12.
- 49 Wingate, D.L., R.J. Sandberg, S.F. Phillips: A comparison of stable and ^{14}C -labelled polyethylene glycol as volume indicators in the human jejunum.
Gut 13 (1972), 812 - 815.

DANKSAGUNG

Ich danke meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. K. EWE für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und seine Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Für zahlreiche wertvolle Anregungen und Ratschläge bei der Anfertigung und Abfassung dieser Arbeit sei den Herren Professoren Dr. D. LOMMER und besonders Dr. R. WANITSCHKE recht herzlich gedankt. Die statistische Beratung übernahm dankenswerterweise Frau Dr. W. Ehrenberg-Kieckebusch vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der J.-Gutenberg-Universität.

Ein Wort des Dankes gebührt auch meinem lieben Freund und Kollegen, Herrn Dr. A. Becker, der mich bei der Durchführung dieser Arbeit im Labor in hervorragender Weise unterstützte.

Karl Albert R a d u n

LEBENS LAUF

Ich wurde am 3. September 1952 in Annweiler am Trifels als erstes Kind von Hermann und Dr. med. Charlotte Radun, geb. Petri, geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich in Landau i.d. Pfalz die Volksschule (Pestalozzischule), anschließend den Alt-sprachlichen Zweig des Staatlichen Eduard-Spranger-Gymnasiums. Nach Abschluß der Schulzeit mit der Reifeprüfung im Mai 1971 begann ich im Wintersemester 1971/72 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Humanmedizin. Ich beendete das Studium mit dem Bestehen des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1977 und erhielt die Approbation als Arzt am 28. Oktober 1977.

Die einzelnen Studienabschnitte:

Oktober 1972	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
Oktober 1973	Ärztliche Vorprüfung
Oktober 1974	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 1976	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im Anschluß daran Wechsel an die Freie Universität Berlin zum Prak- tischen Jahr (PJ)
Oktober 1977	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Erteilung der Approbation als Arzt am 28.10.1977

Seit 1975 habe ich mich unter Anleitung von Prof.Dr.K. Ewe, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, im Rahmen der hier vorgelegten Dissertation mit Fragen der Zucker- und Elektrolyt-

absorption am Rattendünndarm beschäftigt.

Von Januar 1978 bis März 1979 leistete ich Wehrdienst als Stabsarzt (vier Monate Innere Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Kiel, anschließend Truppenarzt in Oldenburg/Holstein). Im Mai dieses Jahres trat ich eine Stelle als wissenschaftlicher Assistent an der Abteilung für Chirurgie (Prof. Dr.F.W. Schildberg) an der Medizinischen Hochschule Lübeck an, die ich wegen einer in den ersten Arbeitstagen festgestellten Erkrankung aufgeben mußte.

Seit September 1979 bin ich Assistenzarzt in der Augenklinik (Prof.Dr.H.-L. Thiel) der Städtischen Krankenanstalten Ludwigshafen am Rhein.

Ich bin seit Juni dieses Jahres mit der Ärztin Dr. med. Sieglinde Johanna Marianne Spörl-Radun, geb. Spörl, verheiratet.

6740 Landau, i.d. Pfalz, im Oktober 1979

Karl Radun

